

شرایط تعیین حجم کم نمونه در مطالعات متقاطع ۲×۲

بهرام سلیمانی^۱، دکتر سقراط فقیه‌زاده، دکتر انوشیروان کاظم‌نژاد، دکتر غلامرضا بابایی

چکیده مقاله

مقدمه. در برخی از کارآزمایی‌های بالینی کم بودن حجم نمونه از اهمیت زیادی برخوردار است. این مسئله به ویژه در مطالعات متقاطع که از انواع کارآزمایی‌های بالینی می‌باشند مشخص‌تر است. در این مقاله شرایطی که طی آن در مطالعات متقاطع ۲×۲ امکان تعیین حجم نمونه به تعداد اندک وجود دارد بررسی گردیده و تأثیر انحراف از نرمال روی آن نشان داده شده است.

روشها. بررسی حاضر روی آن دسته از مطالعات متقاطع ۲×۲ صورت گرفته که در آنها متغیر مورد نظر کمی بوده و با مقیاسهای نسبتی یا فاصله‌ای اندازه‌گیری می‌شود. روش انجام بررسی مبتنی است بر استفاده از توزیع متغیر و توزیع میانگین نمونه‌ای، قضیه حد مرکزی، روش محاسبه حجم نمونه در دو گروه، و تابع مولد کومولانها یا گشتاورها.

نتایج. در تعیین حجم نمونه برای متغیرهای نرمال، یا متغیرهای قابل تبدیل به نرمال، بجز سطح معنی‌دار و توان آزمون، عامل محدود کننده دیگری وجود ندارد، لیکن در مورد متغیرهای غیر نرمال علاوه بر این دو عامل، باید حجم نمونه به اندازه‌ای بزرگ تعیین گردد که نرمال شدن توزیع میانگینهای نمونه‌ای را نیز تضمین نماید.

بحث. در مطالعات مقطعی که به لحاظ برقراری مبانی نظری امکان تعیین حجم کم نمونه وجود دارد، نباید بدون در نظر گرفتن ارزش کاربردی نتایج به انجام آن مبادرت ورزید. هنگام محاسبه حجم نمونه ضروری است علاوه بر واریانس، توزیع متغیر نیز، به ویژه از طریق ضرایب چولگی و کشیدگی، مورد توجه قرار گیرد. هر چه انحراف توزیع از نرمال بیشتر باشد، نمونه‌های زیادتری مورد نیاز خواهد بود. به نظر می‌رسد در تحقیقات پزشکی به علت نزدیک بودن توزیع بسیاری از متغیرهای کمی به نرمال، در اغلب موارد نمونه‌های کمی برای گرایش توزیع میانگینها به نرمال لازم باشد.

● واژه‌های کلیدی. حجم کم نمونه، مطالعات متقاطع ۲×۲، نرمال بودن، تابع مولد کومولانها یا گشتاورها

مقدمه

در تحقیقات پزشکی و بویژه در کارآزمایی‌های بالینی، حجم نمونه بدلیل نقش تعیین کننده‌ای که در رد یا قبول فرضیه‌ها، دقت در برآورد پارامترها و همچنین هزینه، مدت زمان انجام پژوهش، تجهیزات و مواد مورد نیاز و

دسترسی به واحدها دارد از اهمیت زیادی برخوردار است. به همین دلیل تاکنون تلاشهای زیادی برای دست یافتن به فرمولها و روشهای مناسب برای تعیین حجم نمونه صورت پذیرفته و در حال حاضر نیز این پژوهشها ادامه دارد.

از آنجا که در بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی اضافه شدن یک یا چند نمونه ممکن است در افزایش هزینه‌ها و مدت زمان انجام تحقیق بسیار مؤثر باشد، یافتن روشهایی که بتوانند ضمن حفظ توان آزمون در سطح معنی‌دار معین، حجم نمونه را تا حد امکان کاهش دهند مورد توجه فراوان بوده است.

در مطالعه متقاطع که یکی از انواع کارآزمایی‌های بالینی است، به دلیل آنکه هر بیمار بیش از یکبار در معرض آزمایش قرار می‌گیرد، اهمیت کم بودن حجم نمونه آشکارتر می‌باشد. یک مطالعه متقاطع می‌تواند شامل چند گروه و چند دوره زمانی باشد (۱-۳). متداولترین آن حالتی است که دو گروه در دو دوره زمانی مطالعه می‌شوند. این نوع مطالعه را معمولاً مطالعه متقاطع دو دوره‌ای، یا دو دوره‌ای-دو دنباله‌ای، یا بطور اختصار، مطالعه متقاطع ۲×۲ می‌نامند (۱، ۲، ۴، ۵).

در یک مطالعه متقاطع ۲×۲، بدون وجود اثر انتقالی از دوره اول به دوره دوم، مدل آماری معمولاً بصورت زیر در نظر گرفته می‌شود:

$$x_{ijk} = \mu + \tau_u + \tau_j + s_{ik} + e_{ijk} \quad (1)$$

در این مدل μ میانگین کلی، و τ_u اثر تیمار گروه u ام در دوره j ام است، بطوری که τ_1 مربوط به تیمار اول و τ_2 مربوط به تیمار دوم می‌باشد ($u=1, 2$).

τ_j اثر دوره j ام (۱ و ۲)، s_{ik} اثر فرد k ام در گروه u ام ($i=1, 2, \dots, n$)؛ و e_{ijk} و x_{ijk} به ترتیب خطای تصادفی و مقدار متغیر پاسخ مربوط به فرد k ام از گروه u ام در دوره j ام است.

در این مدل μ ، τ_u ، τ_j و s_{ik} مقادیری ثابت، و e_{ijk} مقادیری تصادفی و مستقل در دو دوره و دو گروه، با میانگین صفر و واریانس σ_s^2 و σ_e^2 فرض می‌شوند (۱، ۶).

براساس این مدل چنانچه در هر گروه تفاضل پاسخهای افراد برای دو دوره حساب شود، s_{ik} که اثر مربوط به خصوصیات فردی واحدها، و در واقع

۱- گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دوره دکترای آمار حیاتی دانشگاه تربیت مدرس، تهران.

که اگر برقرار نباشند امکان استفاده از روابط مذکور وجود ندارد. یکی از این شروط که در بسیاری موارد الزامی است زیاد بودن حجم نمونه است. شرطی که معمولاً در مطالعات متقاطع تأمین آن دشوار می‌باشد. در این بررسی تلاش شده است تا شرایطی که براساس آن در مطالعات متقاطع امکان تعیین حجم نمونه به تعداد اندک وجود دارد، و همچنین جنبه‌های مختلف آن، مورد مطالعه قرار گرفته و مشخص گردد.

روشها

این تحقیق روی متغیرهایی صورت گرفته است که از نوع کمی بوده و با مقیاسهای نسبی یا فاصله‌ای اندازه‌گیری می‌شوند. البته نتایج حاصله با انجام برخی تعدیلات قابل تعمیم به حالتی است که متغیر از نوع کیفی نیز می‌باشد. لیکن فعلاً در این بررسی چنین متغیرهایی مورد نظر نیستند. نوع مطالعه مورد نظر در این تحقیق مطالعه متقاطع دو دوره‌ای، دو دنباله ایست. در این نوع مطالعه دو گروه از افراد در دو دوره زمانی متفاوت مورد بررسی قرار می‌گیرند. هر یک از گروهها در دوره اول یکی از دو تیمار را دریافت می‌کنند، سپس به منظور جلوگیری از انتقال اثر تیمار اول به دوره دوم یک فاصله زمانی مناسب برای حذف اثر تیمار اول در نظر گرفته شده و آنگاه در دوره دوم جای تیمارها در دو گروه عوض می‌شود (۱، ۲، ۴، ۵، ۹). اگر تیمارها بصورت A و B نامگذاری گردند، یک گروه دنباله تیماری AB را دریافت می‌دارد در حالی که گروه دیگر دنباله BA را. به همین دلیل این نوع مطالعه معمولاً مطالعه متقاطع دو دوره‌ای دو دنباله‌ای، یا اختصاراً، ۲×۲ نامیده می‌شود.

با توجه به ارتباط بین توزیع متغیر تحت بررسی، که آن را با x نشان می‌دهیم و میانگین نمونه‌ای، که با \bar{x} مشخص می‌گردد، برای حالات مختلف، یعنی معلوم بودن یا نبودن توزیع x ، و نرمال بودن یا نبودن این توزیع، براساس روابط (۳) و (۴) و استدلالی که مبنای اثبات روابط مذکور است، مسئله مورد بررسی قرار گرفته، و برای هر یک از حالات نتیجه‌گیری می‌شود. همچنین با استفاده از تابع مولد کومولانها، تأثیر انحراف از نرمال روی محاسبه حجم نمونه مورد بررسی قرار می‌گیرد.

نتایج

از آنجا که برای تعیین حجم نمونه برای مقایسه میانگینها شناخت توزیع متغیر تحت بررسی حائز اهمیت است، این مسئله را در هر یک از حالات مختلف مورد مطالعه قرار می‌دهیم.

الف- هنگامی که توزیع متغیر تحت بررسی معلوم است.

اگر توزیع متغیر تحت بررسی معلوم باشد با دو حالت روبرو هستیم. یا این توزیع نرمال است و یا غیر نرمال، ذیلاً هر دو حالت بررسی می‌شود.
۱- وقتی توزیع نرمال است. اگر توزیع متغیر تحت بررسی که آنرا با x نشان می‌دهیم در یک جامعه بزرگ، نرمال با میانگین μ و واریانس معین σ^2 باشد، در این صورت توزیع میانگین نمونه‌های n تایی آن یعنی \bar{x} نیز

شامل اثر عوامل زمینه‌ای و مغشوش کننده است، حذف می‌گردد. همچنین هنگام مقایسه میانگین تفاضلهای دو گروه، اثر دوره زمانی، یعنی π نیز حذف می‌شود و بدین ترتیب می‌توان اثرات تیماری را بدون وجود آنها مورد آزمون قرار داد. در واقع مقایسه تفاضلهای دو گروه، که فاقد عوامل وابسته بهم می‌باشند، مانند دو گروه مستقل انجام می‌شود (۲، ۴، ۵). بنابراین محاسبه حجم نمونه برای آنها نیز مانند حالت مقایسه دو گروه مستقل خواهد بود. فرمول محاسبه حجم نمونه در دو جامعه مستقل برای متغیرهای کمی بصورت زیر می‌باشد (۱، ۲، ۷، ۸).

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 (\sigma_{d_1}^2 + \sigma_{d_2}^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2} \quad (2)$$

چنانچه تفاضل پاسخهای افراد در دو گروه را به ترتیب با d_1 و d_2 نشان دهیم فرمول محاسبه حجم نمونه در مطالعات متقاطع ۲×۲ بدون وجود اثر انتقالی نیز بصورت زیر می‌گردد (۲، ۶):

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 (\sigma_{d_1}^2 + \sigma_{d_2}^2)}{[\tau(\tau_1 - \tau_2)]^2} \quad (3)$$

در روابط ۲ و ۳ $z_{1-\alpha/2}$ و $z_{1-\beta}$ صدکهای توزیع نرمال استاندارد هستند که به ترتیب مربوط به سطح معنی‌دار α و توان آزمون $1-\beta$ می‌باشند. اگر بجای واریانس واقعی d ها، برآورد آنها در اختیار باشد، بجای توزیع z از صدکهای توزیع t -student استفاده می‌گردد (۱):

$$n = \frac{(t_{1-\alpha/2} + t_{1-\beta})^2 (s_{d_1}^2 + s_{d_2}^2)}{[\tau(\tau_1 - \tau_2)]^2} \quad (4)$$

نحوه استفاده از رابطه ۴ مبتنی است بر یک حدس اولیه و سپس تکرار محاسبات. از آنجا که در مطالعات متقاطع ۲×۲ هر گروه از افراد در معرض هر دو تیمار قرار می‌گیرند، یعنی در واقع هر گروه شاهد خود نیز هست، مشکل همسان سازی گروهها که از عمده مشکلات در تحقیقات پزشکی است وجود ندارد و از این رو مطالعه متقاطع در بین کارآزماییهای بالینی از ویژگی خاصی برخوردار است. در این نوع مطالعه اثر مربوط به دوره زمانی که در اکثر موارد موجب تشدید یا تضعیف بیماریها شده و در راه دستیابی به نتایج صحیح اختلال ایجاد می‌کند نیز تحت کنترل قرار می‌گیرد. البته این نوع مطالعه در همه موارد قابل اعمال نیست، بلکه برای انجام آن شرایط خاصی از جمله ثابت بودن وضعیت بیماری برای دوره نسبتاً طولانی، عدم انتقال اثر داروی اول به دوم و ... باید برقرار باشد.

مشکل دیگری که معمولاً انجام این مطالعه را دشوار می‌کند، یافتن بیمارانی است که ضمن دارا بودن ویژگیهای لازم برای شرکت در مطالعه، حاضر به ادامه همکاری در بیش از یک دوره باشند. این امر موجب می‌گردد تا مسئله اندک بودن حجم نمونه در مطالعه متقاطع اهمیت زیادی پیدا کند. از طرف دیگر استفاده از روابط (۳) و (۴) خود مستلزم پیش شرطهایی است

ب- هنگامی که توزیع متغیر نامعلوم است. *Archive of SID*

هنگامی که توزیع متغیر نامعلوم است، چنانچه تعداد نمونه کم باشد برای آماره آزمون هیچ فرم مشخص را نمی‌توان در نظر گرفت. بنابراین تنها راه حلی که در این شرایط قابل تصور است، استفاده از خواص بزرگ نمونه‌ای و روش مجانبی است. میدانیم هنگامی که حجم نمونه زیاد است، طبق قضیه حد مرکزی توزیع استاندارد شده \bar{x} به سمت Z میل خواهد کرد (۱۰، ۱۱، ۱۴)، و به همین دلیل در این وضعیت برای دو جامعه مستقل می‌توان رابطه (۲) را بکار برد.

بر همین اساس در مطالعه متقاطع نیز برای استفاده از روابط (۳) و (۴) لازم است حجم نمونه زیاد باشد. این بدان مفهوم است که اگر برای یک سطح معنی‌دار و توان آزمون قابل قبول، تعداد نمونه کم گردد، به دلیل آنکه شرایط استفاده از قضیه حد مرکزی برقرار نیست، توزیع آماره مورد نظر نرمال نبوده و استفاده از صدکهای توزیع Z یا t استیودنت اعتبار ندارد. بنابراین هنگامی که توزیع متغیر نامعلوم است، یا توزیعی است که قابل تبدیل به نرمال یا فرمهای مناسب دیگر که در بند ۲ به آنها اشاره گردید نمی‌باشد، باید تعداد نمونه به اندازه کافی بزرگ محاسبه گردد تا داده‌ها برای تأمین توان آزمون و سطح معنی‌دار پیش بینی شده کفایت نمایند. از اینرو در اینگونه موارد تعیین حجم نمونه به تعداد اندک صحیح نمی‌باشد. تأثیر انحراف توزیع از نرمال روی حجم نمونه. اگر \bar{u} استاندارد شده \bar{x} باشد، می‌توان نشان داد که تابع مولد کومولانهای آن، یعنی لگاریتم تابع مشخص، بصورت زیر است (۱۵، ۱۶):

$$\psi_{\bar{x}}(t) = -\frac{t^2}{2} + \frac{(it)^2 \gamma_1}{6n^{1/2}} + \frac{t^4(\gamma_2 - 3)}{24n} + \dots$$

نتیجه‌گیری مربوط به این قسمت را با استفاده از تابع مولد گشتاورها نیز می‌توان انجام داد (۱۱، ۱۴). ضمناً γ_1 و γ_2 به ترتیب ضرایب چولگی و کشیدگی توزیع می‌باشند (۱۱، ۱۲، ۱۵).

هنگامی که n به سمت بینهایت میل کند، جملات دوم به بعد به سمت صفر میل خواهند کرد و در حالت حدی فقط جمله $-\frac{t^2}{2}$ باقی می‌ماند که در حقیقت تابع مولد کومولانهای توزیع نرمال استاندارد است.

به وضوح مشاهده می‌شود که انحراف یک توزیع از نرمال اثر خود را روی این تابع از طریق جملات دوم به بعد نشان می‌دهد. از آنجا که توانهای n که در مخرج جملات چهارم به بعد قرار دارند اعداد بزرگی هستند، اثر این جملات روی تابع مذکور بسیار اندک می‌باشد و می‌توان از آنها صرف‌نظر کرد. بنابراین در حقیقت تأثیر انحراف از نرمال روی تابع مولد کومولانها عمدتاً از طریق جملات دوم و سوم اعمال می‌شود. اگر میزان چولگی یا کشیدگی یک توزیع نسبت به نرمال کم باشد، حتی با حجمهای کم نمونه این دو جمله به صفر نزدیک خواهند بود. یعنی در این حالت با تعداد نمونه اندک نیز توزیع \bar{u} به نرمال استاندارد نزدیک می‌شود. از این رو استفاده از صدکهای توزیع Z یا t در روابط ۳ و ۴ قابل توجیه می‌گردد. اما اگر انحراف از نرمال زیاد

نرمال خواهد بود با میانگین μ و واریانس $\frac{\sigma^2}{n}$ (۱۰-۱۲). همین نتیجه موجب می‌گردد تا برای تعیین حجم نمونه برای مقایسه میانگینهای دو جامعه مستقل بتوان از رابطه (۲) استفاده نمود. در واقع وجود ضرایب $Z_{1-\alpha/2}$ و $Z_{1-\beta}$ در این فرمول که به ترتیب مربوط به سطح معنی‌دار و توان آزمون می‌باشند نیز مأخوذ از همین نتیجه‌اند.

قابل ذکر است که در نمونه‌گیری بدون جای‌گذاری، اگر نسبت نمونه‌ای یعنی $\frac{n}{N}$ بزرگ باشد، ضریب $\frac{N-n}{N-1}$ در $\frac{\sigma^2}{n}$ ضرب خواهد شد (۱۰-۱۲). بهر حال این مسئله تغییر چندانی در نتیجه‌گیری کلی‌ای که در این بررسی مورد نظر است ایجاد نمی‌کند.

در یک مطالعه متقاطع نیز چنانچه توزیع متغیر نرمال باشد، با توجه به مدل ۱، توزیع تفاضل پاسخها در دوره اول و دوم برای هر گروه، یعنی d_1 ها، و توزیع میانگین آنها یعنی \bar{d}_1 و \bar{d}_2 نیز نرمال و از یکدیگر مستقلند، و از اینرو می‌توان رابطه ۳ را برای محاسبه هر تعداد نمونه بکار برد (۲، ۶). البته باید توجه داشت که حجم نمونه ممکن است به دلیل انتخاب توان آزمون و سطح معنی‌دار مناسب زیاد گردد، که معمولاً نیز چنین است، ولی اگر این دو عامل به گونه‌ای انتخاب شوند که ضمن مطلوب بودن آنها برای محقق، حجم نمونه بسیار کم گردد، از نظر استدلالی که اثبات رابطه ۳ را موجب می‌شود هیچگونه اشکال و محدودیت نظری وجود ندارد. حتی تعداد نمونه می‌تواند به کوچکی یک نیز باشد. در مورد رابطه ۴ نیز همین نتیجه‌گیری درست است جز آنکه کمترین تعداد نمونه بجای یک، باید ۲ باشد.

۲- وقتی توزیع نرمال نیست. اگر توزیع متغیر مشخص بوده ولی نرمال نباشد، چنانچه این توزیع قابل تبدیل به توزیع نرمال یا توزیع دیگری است که بر مبنای آن، توزیع آماره مورد نظر یعنی تفاضل $\bar{d}_1 - \bar{d}_2$ قابل تبدیل به یکی از توزیعهای شناخته شده است، می‌توان حجم نمونه را با استفاده از آن تعیین نمود. منظور از توزیعهای شناخته شده توزیعهایی مانند Z *t-student* و χ^2 است که یا مانند Z دارای هیچ پارامتری نیستند و یا مانند t و χ^2 دارای یک یا دو پارامترند که همان درجات آزادی آنهاست، و فقط به حجم نمونه وابسته می‌باشند. صدکهای اینگونه توزیعها مشخص بوده و به سهولت می‌توان از آنها در محاسبه حجم نمونه استفاده نمود.

مثلاً اگر متغیری از توزیع لگ نرمال پیروی کند، با تبدیل لگاریتمی می‌توان آنرا به نرمال تبدیل کرد و از خواص توزیع نرمال برای آن استفاده نمود. سایر تبدیلهای مشخص برای توزیعها شامل تبدیلاتی مانند $x^{1/2}$ و $\frac{1}{x}$ می‌باشند که برخی داده‌های غیر نرمال را به نرمال تبدیل می‌کنند (۸، ۱۳).

اگر توزیع متغیر قابل تبدیل به نرمال یا توزیع دیگری نیست که بر اساس آن توزیع آماره مورد نظر قابل تبدیل به یکی از فرمهای شناخته شده باشد، گر چه در موارد بسیار نادری با توجه به ویژگی خاص آن توزیع ممکن است حجم نمونه را اندک محاسبه نمود، در حالت کلی، یک روش عام که در اینگونه موارد بتواند پاسخی برای مسئله باشد وجود ندارد. در این صورت این وضعیت مشابه است با وضعیتی که ذیلاً در قسمت «ب» شرح داده خواهد شد.

اندک گردد. یا در مبحث تحلیل دقت، ممکن است میزان خطا آنقدر زیاد شود که برآوردها ارزش کاربردی چندانی نداشته باشند. چنانچه مسئله مذکور اتفاق نیفتد، یعنی توان آزمون کاهش نیافته و در حد قابل قبولی بماند، کم بودن تعداد نمونه نه تنها مشکلی را ایجاد نمی‌کند بلکه به لحاظ کاستن از هزینه‌ها، مدت زمان تحقیق و ... بسیار نیز مفید خواهد بود.

مطلب اخیر این نکته مهم را مورد تأکید قرار می‌دهد که پژوهشگر هنگام محاسبه حجم نمونه نباید به علت آنکه از لحاظ مبانی نظری مجاز به محاسبه حجم کم نمونه است، به منظور تسهیل در اجرای تحقیق، به انجام آن مبادرت ورزد. بلکه باید کسب نتایج ارزشمند را مقدم بر آن دانسته و حجم نمونه را با توجه به این مسئله تعیین کند. در صورت عدم توجه به نکته مورد اشاره، ممکن است یافته‌ها نه تنها کمکی در تصمیم‌گیری‌های سنجیده نمایند، بلکه موجب دور شدن از مسیر درست نیز گردند.

در مورد حالتی که توزیع متغیر نرمال نیست اما توزیع آماره مربوط قابل تبدیل به توزیعهای مناسب است باید توجه داشت که حجم نمونه‌ای که بر آن اساس محاسبه می‌شود توان آزمون را برای معنی‌دار شدن داده‌های تبدیل شده تأمین می‌کند و نه برای داده‌های اصلی. البته گاهی امکان دارد با تبدیل معکوس بتوان نتایج را مستقیماً برای داده‌های اصلی نیز بدست آورد، ولی این امر بندرت امکان‌پذیر است.

وقتی متغیر مورد مطالعه نرمال نیست، در بیشتر موارد برای محاسبه تعداد نمونه به کمک روابط ۳ و ۴ لازم است این تعداد آنقدر زیاد باشد که طبق قضیه حد مرکزی توزیع آماره مورد نظر تقریباً نرمال گردد. در غیر این صورت نمی‌توان از صدکهای توزیع Z یا Z در این روابط استفاده نمود. در برخی از منابع آماری تعداد ۳۰ نمونه را برای زیاد بودن تقریبی n کافی دانسته‌اند، لیکن از آنجا که این امر به توزیع متغیر در مطالعه بستگی دارد،

باشد، یعنی بطور مشخص، تفاوت چولگی و کشیدگی توزیع نسبت به منحنی نرمال فاحش باشد، لازم است حجم نمونه نیز زیاد گردد تا جملات دوم و سوم به صفر نزدیک شده و \bar{u} به Z میل کند.

چنانچه k_1 و k_2 مقادیری باشند که به ترتیب برای جملات دوم و سوم به حد کافی کوچک محسوب شوند بطوریکه تأثیر معنی‌داری روی تابع مولد کومولانها نداشته باشند، می‌توان به ازاء این مقادیر اندازه n را به گونه‌ای تعیین کرد که میانگین نمونه‌ای یک توزیع غیر نرمال تقریباً نرمال گردد.

$$\left| \frac{\gamma_1}{n^{1/2}} \right| < k_1 \Rightarrow n > \left(\frac{\gamma_1}{k_1} \right)^2$$

$$\left| \frac{\gamma_2 - 3}{n} \right| < k_2 \Rightarrow n > \left| \frac{\gamma_2 - 3}{k_2} \right|$$

در این صورت پاسخ صحیح برای n عبارت است از جواب مشترک این دو نامعادله.

نتایج فوق را می‌توان طی جداولی خلاصه نمود. در جداول ۱ و ۲ نشان داده‌ایم که برای مقدار معین γ_1 و γ_2 چه تعداد نمونه لازم است تا نسبت به توزیع نرمال انحرافی حداکثر معادل k_1 و k_2 روی تابع مولد کومولانها وجود داشته باشد.

بحث

ملاحظه گردید هنگامی که متغیر مورد مطالعه نرمال است، حجم نمونه می‌تواند بسیار اندک نیز باشد. زیرا این مسئله درست بودن روابط ۳ و ۴ را نقض نمی‌کند. تنها نگرانی‌ای که در این حالت وجود دارد آن است که برای یک سطح معنی‌دار معین، ممکن است توان آزمون کاهش زیادی نشان دهد. این امر موجب می‌شود تا احتمال معنی‌دار شدن تفاوت‌های مورد نظر

جدول ۱. تعداد نمونه لازم برای گرایش میانگین نمونه‌ای به نرمال بر حسب مقادیر مختلف γ_1 و k_1

k_1	$ \gamma_1 $					
	۰	۱	۲	۳	۴	۵
۱	۱	۲	۳	۴	۵	۶
۰/۸	۱	۲	۷	۱۵	۲۶	۴۰
۰/۶	۱	۲	۱۲	۲۶	۴۵	۷۰
۰/۴	۱	۷	۲۵	۵۷	۱۰۰	۱۵۷

جدول ۲. تعداد نمونه لازم برای گرایش میانگین نمونه‌ای به نرمال بر حسب مقادیر مختلف γ_2 و k_2

k_2	$ \gamma_2 - 3 $					
	۰	۱	۲	۳	۴	۵
۱	۱	۲	۳	۴	۵	۶
۰/۸	۱	۲	۳	۴	۶	۷
۰/۶	۱	۲	۴	۶	۹	۱۱
۰/۴	۱	۳	۶	۸	۱۱	۱۳

نباید بعنوان یک حکم کلی تلقی گردد (۱۰-۱۲). همانطور که قبلاً اشاره شد انحراف α از نرمال عمدتاً توسط ضرایب چولگی و کشیدگی تعیین می‌گردد. بنابراین هر چه این ضرایب به مقادیر مشابه آن در توزیع نرمال نزدیکتر باشند، تعداد نمونه کمتری لازم است تا توزیع α نرمال گردد. برعکس هر چه مقادیر آنها از اندازه‌های مربوط به نرمال دورتر باشد، نمونه بیشتری در این رابطه مورد نیاز است. در توزیع نرمال مقدار ضریب چولگی صفر، و مقدار ضریب کشیدگی ۳ است (۱۱، ۱۲، ۱۵)، بنابراین بطور مثال برای یک توزیع غیر نرمال با ضریب چولگی ۲، تعداد ۱۲ نمونه لازم است تا تابع مولد کومولانهای α فقط به اندازه مقدار کوچک $k_1 = 0.6$ با تابع مولد کومولانهای توزیع نرمال تفاوت داشته باشد. حال آنکه اگر ضریب چولگی چنین توزیعی بجای ۲، به بزرگی ۴ باشد، برای همان مقدار k_1 حداقل ۴۵ نمونه مورد نیاز است تا توزیع α تقریباً نرمال گردد.

با دور شدن از تقارن، یعنی افزایش $|\gamma_1|$ ، و همچنین کوچک شدن k_1 حجم نمونه به سرعت افزایش می‌یابد (جدول ۱).

هنگامی که متغیر دارای توزیع نرمال است و مقدار ضریب چولگی آن صفر می‌باشد، به ازای هر مقدار از k_1 تنها یک نمونه برای نرمال شدن α کفایت می‌کند. این مسئله دقیقاً با نتایج نظری مطابقت دارد زیرا در این حالت اصولاً جملات دوم به بعد در تابع مولد کومولانها وجود ندارند.

در مورد ضریب کشیدگی نیز از جدول شماره ۲ مشاهده می‌گردد که در حالت نرمال، یعنی وقتی $\gamma_2 = 3$ است تنها یک نمونه برای نرمال شدن کفایت می‌کند. اما مثلاً برای ۶ واحد اختلاف با ضریب کشیدگی توزیع نرمال و $k_2 = 0.6$ یازده نمونه مورد نیاز است.

ملاحظه می‌گردد که تأثیر انحراف این ضریب از نرمال روی حجم نمونه

به مراتب کمتر از ضریب چولگی است، و از این رو باید نظیر می‌بیند و اکثر حالات، بجز در مورد توزیعهای متقارن یا تقریباً متقارن، تعداد نمونه‌ای که برای حذف اثر چولگی توزیع α روی نرمال شدن توزیع α لازم است، برای حذف اثر کشیدگی نیز کفایت می‌کند. به همین دلیل در اکثر موارد تنها می‌توان به مقادیر جدول یک بسنده نمود.

در توزیعهای متقارن ضریب چولگی صفر است، در چنین حالاتی کافی است توجه خود را معطوف به ضریب کشیدگی نموده و فقط از جدول شماره ۲ استفاده نماییم. برای اینگونه توزیعها گرایش α به نرمال خیلی سریعتر اتفاق می‌افتد زیرا با توجه به جدول مذکور تعداد نمونه کمتری برای حصول به این نتیجه مورد نیاز است.

ملاحظه گردید که نمی‌توان تحت هر شرایطی تعداد ۳۰ نمونه را نمونه‌ای بزرگ به حساب آورد. بلکه با توجه به نوع توزیع، گاهی لازم است این تعداد به مراتب بیشتر از ۳۰ باشد. البته از آنجا که در تحقیقات پزشکی عموماً متغیرهای کمی دارای توزیعهای متقارن و کوهی شکل هستند به نظر می‌رسد در بیشتر موارد با تعداد کمتر از ۳۰ نمونه نیز توزیع α بطور تقریب نرمال گردد.

بدین ترتیب هنگام محاسبه حجم نمونه، علاوه بر واریانس متغیر که در روابط ۳ و ۴ وجود دارد، توزیع آن نیز باید مورد توجه قرار گیرد. در این میان توجه به ضرایب چولگی و کشیدگی از اهمیت بیشتری برخوردار است. ذکر مجدد این نکته و تأکید بر آن ضروری است که تعداد نمونه مندرج در جداول ۱ و ۲ صرفاً برای نرمال شدن تقریبی α و امکان استفاده از روابط ۳ و ۴ کفایت می‌کند، و الا برای دست یافتن به دقت، اطمینان، و توان مطلوب، معمولاً تعداد نمونه مورد نیاز به مراتب بیشتر از این مقادیر خواهد بود.

مراجع

- 1- Chow SC, Liu JP. Design and analysis of clinical trials: Concept and methodologis. New York, Wiley Co. 1998: 183-191.
- 2- Fleiss LG. The design and analysis of clinical experiments. Wiley 1989, reprint 1999: 281-286, 264-274.
- 3- Kershner RP, Federer WT. Two treatment crosscover design for estimating a variety of effects. JASA 1981; 76: 612-618.
- 4- Jones B, Kenword MG. Design and analysis of cross over trials. New York, Chapman and Hall Ltd. 1989: 16-84, 9, 23.
- 5- Hills M, Armitage P. The two period cross over clinical trial. Br J Clin Pharmac 1979; 8: 7-20.
- 6- Brown BW. The cross over experiment for clinical trials. Biometrics 1980; 36: 69-79.
- 7- Rosner B. Fundamentals of biostatistics. 3rd Ed. PWS-Kent Publishing Co. 1990: 273.
- 8- Dixon WJ, Massey FJ. Introduction to statistical analysis. 4th Ed. Philadelphia, Mc Graw-Hill 1983: 311, 371-377, 564.
- 9- Armitage P, Hills M. The two-period cross over trials. The statistician 1982; 31 (2): 119-130.
- 10- Daniel WW. Biostatistics: A foundation for analysis in the health sciences. 7th Ed. New York, Wiley 1999: 129-131.
- 11- Freund JE, Walpole RE. Mathematical statistics. 3rd Ed. Philadelphia, Prentic Hall 1980.
- 12- Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods. 6th Ed. London, Oxford IBH Publication Co. 1967: 51-55, 86, 88.
- 13- Johnson AR, Wichern WD. Applied mutivariate statistical analysis. 2nd Ed. Philadelphia, Prentic-Hall, 1988: 155-162.
- 14- Casella G, Berger R. Statistical inference. Philadelphia, Wadsworth Inc. 1990: 61-68, 216-218.

۱۵- خواجه‌نوری ع. آمار ریاضی. جلد اول، چاپ دوم، تهران، مؤسسه آموزشی عالی آمار ۱۳۵۰: ۶۹، ۱۰۴-۱۰۲، ۳۵.

۱۶- جبه دار مارالانی پ. نظریه احتمال و کاربردهای آن. چاپ سوم، تهران، انتشارات دانشگاه تهران ۱۳۶۶: ۲۴۸-۲۳۸.